



REC'D 17 DEC 2003
WIPO PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0203929

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

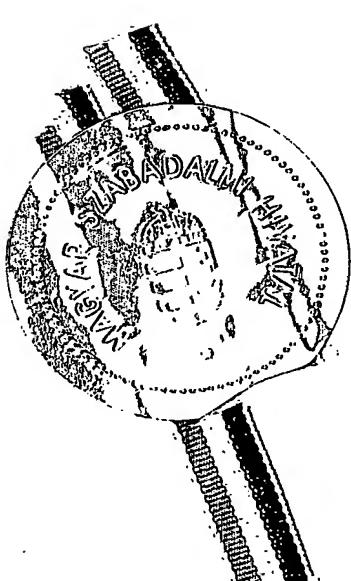
2002. 11. 13. napján 46930/02 iktatószám alatt,

Helyettesített alkil-piridazinon-származékok új felhasználása

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2003. év 11. hó 19. napján



Szabó Emilia
A kiadmány hiteléül: Szabó Emilia osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

P 0 2 0 3 9 2 9

LE 3000

2002-11-13

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

HELYETTESÍTETT ALKIL-PIRIDAZINON-SZÁRMAZÉKOK ÚJ FELHASZNÁLÁSA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

Feltalálók: később közöljük

Bejelentés napja: 2002.11.13.

Találmányunk helyettesített alkil-piridazinon-származékok új felhasználására vonatkozik.

Találmányunk tárgya közelebbről helyettesített alkil-piridazinon-származékok felhasználása a tanulási képességek csökkenése, memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A 372 305 sz. európai közrebocsátási iratban ismertetett piperazinil-alkil-3(2H)-piridazinon-származékok vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, valamint szívelégtelenség és perifériás keringési zavarok kezelésére alkalmazhatók.

A 01/03912 sz. magyar szabadalmi bejelentésben ismertetett helyettesített alkil-piridazinon-származékok anxiolitikus hatásúak és szorongásgátló hatóanyagként alkalmazhatók.

Azt találtuk, hogy a 01/03912 sz. magyar szabadalmi bejelentésben ismertetett helyettesített alkil-piridazinon-származékok további indikációkban alkalmazhatók.

Alapvetően két típusú memória létezését tárgyalja a szakirodalom. Az ún. rövid távú memória esetében, amely az egyik típus, a tanult információ néhány perctől néhány óráig rögzül.

A másik típusú memória az ún. hosszú távú memória esetében az emléknyom megmaradása több órától hosszú évekig is terjedhet [Baddley and Warrington J. Verb, Learn. Verb Behav.. 9, 176-179 (1970); Wright et al. Science 229, 287-289 (1985)].

A rövidtávú memóriából a hosszú távú memóriába kerülés folyamatát memória konszolidációnak nevezzük.

Visszaidézésnek hívjuk azt a folyamatot, amikor a rögzült információ a rövid vagy hosszú távú memóriából előhívódik, illetve manifesztálódik.

A teljes amnézia viszonylag ritka, azonban egyre inkább szembe kell néznünk, az egyre nagyobb számban előforduló memória károsodással járó betegségekkel. Jelenleg kb. 18 millió ember szenved világszerte az Alzheimer-kórtól, és ha csak ezt a betegséget tekintjük, számuk az elkövetkezendő 25 évben megduplázódik [Fletcher, Mol. Med. Today, 3/10 p. 429-434 (1997)].

Találmányunk célkitűzése a különböző memóriazavarokkal járó betegségekben vagy állapotokban hatékonyan felhasználható új gyógyászati készítmények kifejlesztése.

A fenti célkitűzést a jelen találmány segítségével oldjuk meg.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy a 01/03912 a.sz. magyar szabadalmi bejelentés szerinti vegyületek a megismerési folyamatokat (memória, gondolkodás, figyelem stb.) serkentő hatással rendelkeznek.

Találmányunk tárgya az (I) általános képletű vegyületek

(mely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

X és Y közül az egyik hidrogénatomot vagy halogénatomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R² jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy aril-kis szénatomszámú alkil-csoport;

Z jelentése $-O-$; vagy

R^3 és Z a közöttük levő atomokkal együtt piperazino-gyűrűt képez;

Q és W jelentése egymástól függetlenül $-CH=$ vagy $-N=$;

R^4 , R^5 és R^6 azonos vagy különböző lehet, és jelentésük hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport; vagy R^4 és R^5 együtt etilén-dioxi-csoportot képez)

és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása a tanulási képességek csökkenése, memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása Korsakoff-szindróma, Alzheimer-kór, Huntington szindróma vagy Parkinson-kór és/vagy az öregedési folyamatok következtében fellépő mentális hanyatlás, vagy különböző toxikus anyagok hatására jelentkező kognitív funkcióromlás kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

A „kis szénatomszámú alkil-csoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazoláncú 1-6, előnyösen 1-4 szénatomos alkil-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szekunder butil-, tercier butil-csoport stb.).

A „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel, és előnyösen klór- vagy brómatomot, különösen előnyösen klóratomot jelent.

A „kis szénatomszámú alkoxi-csoport” kifejezésen oxigénatomon keresztül kapcsolódó, a fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkil-csoportok értendők (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-csoport stb.).

Az „aril-kis szénatomszámú alkil-csoport” kifejezésen a fentiekben meghatározott, aril-csoporttal, (pl. fenil-, naftil-csoport stb.) helyettesített kis szénatomszámú alkil-csoportok értendők (pl. benzil-, β -fenil-ethyl- vagy β,β -difenil-ethyl-csoport stb.).

A „gyógyászatilag alkalmas savvadíciós sók kifejezésen” gyógyászatilag alkalmas szervetlen vagy szerves savakkal képzett sók értendők. A sóképzéshez pl. sósav, bróm-hidrogénsav, kénsav, foszforsav, hangyasav, ecetsav, maleinsav, fumársav, tejsav, borkősav, borostyánkősav, citromsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav stb. alkalmazható.

Az (I) általános képletű vegyületek – mind már említettük – szedatív mellékhatást számottevő mértékben nem kifejtő anxiolítikus hatással rendelkező vegyületek. A találmány szerinti felismerés nem kézenfekvő, minthogy az anxiolítikus hatásból a kognitív funkciókra kifejtett kedvező hatás nem következik; terápiás szempontból jelentős mértékben eltérő betegséggategóriákról van szó. A szorongásoldókra továbbá általában az jellemző, hogy nemkívánatos mellékhatásként a memóriát rontó hatással rendelkeznek. Ezzel szemben kedvező és meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek anxiolítikus aktivitása mellett mind a tanulási folyamatot, mind a memóriát javítják.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerinti hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag alkalmas sóikat alkalmazzuk, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy tercier-butil-csoport;
 X és Y közül az egyik hidrogén- vagy klóratomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport;
 n értéke 1 vagy 2;
 R^3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy benzil-csoport;
 Z jelentése $-O-$; vagy
 R^3 és Z a közöttük levő atomokkal együtt piperazino-gyűrűt képez;
 R^4 , R^5 és R^6 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom; vagy R^4 és R^5 együtt etilén-dioxi-csoportot képez; és
 Q és W jelentése $-CH=$.

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakja szerint hatóanyagként valamely alábbi vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikat alkalmazzuk:

4-(3-((2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl)-methyl-amino)-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on;
 4-(3-{{2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl}-propyl-amino}-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on;
 4-(3-(benzil-(2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl)-amino)-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on;
 4-(4-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butilamino)-5-klór-2H-piridazin-3-on;
 5-(2-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-ethylamino)-4-klór-2H-piridazin-3-on;

4-klór-5-(2-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-on;

4-klór-5-((2-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil)-metil-amino-2H-piridazin-3-on;

2-*terc*-butil-5-klór-4-(2-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etilamino)-2H-piridazin-3-on;

4-(3-(2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-etilamino)-propilamino)-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(7-klór-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on;

5-{3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propilamino}-2H-piridazin-3-on;

5-(2-(2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-etilamino)-etilamino)-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-on;

5-({2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amino)-2H-piridazin-3-on és monohidrátja;

5-(2-(4-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il)-etil-metilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-on;

5-({2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amino)-4-klór-2-metil-2H-piridazin-3-on;

5-(2-{benzil-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-etil]-amino}-etilamino)-4-klór-2-metil-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-etilamino]-etil-amino}-2-metil-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(metoxi-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on;

5-(2-[4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on;

5-(2-[4-fenil-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on;

5-[2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-etilamino]-2H-piridazin-3-on;

5-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etilamino]-2H-piridazin-3-on;

5-{2-[4-(3-klór-fenil)-piperazin-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on; és

5-{2-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on.

Az (I) általános képletű vegyületek a 01/03912 sz. magyar szabadalmi bejelentésben leírt módon állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy

- a) X helyén hidrogénatomot vagy halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (III) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy
- b) X helyén (II) általános képletű csoportot és Y helyén hidrogénatomot vagy halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (V) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy
- c) X helyén hidrogénatomot vagy halogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (VI) általános képletű vegyületet valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy
- d) X helyén (II) általános képletű csoportot és Y helyén hidrogénatomot vagy halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek

előállítása esetén, valamely (VIII) általános képletű vegyületet valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

e) X és Y közül az egyik helyén hidrogén- vagy halogénatomot és a másik helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IX) általános képletű dihalogén-vegyületet (ahol X és Y jelentése halogénatom) valamely (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk;

és kívánt esetben egy kapott, X vagy Y helyén halogénatomot és a másik X, illetve Y szimbólum helyén (II) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet katalitikus dehalogénezéssel a megfelelő, X helyén hidrogénatomot és Y helyén (II) általános képletű csoportot vagy X helyén (II) általános képletű csoportot és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

A találmány szerinti (a), (b), (c), (d) és (e) eljárásnál a reagáltatást a szakirodalomból ismert analóg eljárásokhoz hasonló módon folytatjuk le, lásd például March, J.: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanism and structure, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992..

A találmány szerinti e) eljárásnál többnyire az (I) általános képletű vegyületek keveréke képződik, azaz az alkalmazott kiindulási anyagoktól függően az X helyén egy (II) általános képletű csoportot és Y helyén halogénatomot, valamint az X helyén halogénatomot és az Y helyén egy (II) általános képletű csoportot tartalmazó vegyület keveréke. A keverék egyes alkotórészeit a preparatív szerves kémiai szokásos módszereivel, például frakcionált kristályosítással választjuk szét.

Ha egy kapott (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazinon-származékot, amely X vagy Y helyén halogénatomot, előnyösen klóratomot tartalmaz, katalítikus hidrogénezésnek vetünk alá, dehalogéneződés megy végbe, és a megfelelő, X vagy Y helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített alkil-piridazinon-származék képződik.

A katalítikus hidrogénezést az irodalomban leírt eljárásokkal analóg módon folytatjuk le [például March, J.: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanism and structure, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992]. Hidrogén forrásként alkalmazhatunk például hidrogén gázt, hidrazint, hidrazin-hidrátot, hangyasavat, trialkil-ammónium-formiátot vagy alkálifém-formiátot. A katalizátor célszerűen palládium, platina-oxid, Raney-nikkel stb. A reakciót kivitelezhetjük savmegkötőszer jelenlétében vagy anélkül. Savmegkötőszerként szervetlen bázist, így nátrium-hidroxidot, vagy szerves bázist, például hidrazint, trietil-amint, diizopropil-ethyl-amint stb. használhatunk. A reakciót közömbös protikus vagy aprotikus oldószerben vagy ezek elegyeiben folytathatjuk le. A protikus oldószer például alkanol, víz vagy elegyeik, az aprotikus oldószer célszerűen dioxán vagy diklór-metán lehet. Az alkalmazott reakcióhőmérséklet általában 0-150 °C, előnyösen 20-100 °C.

Az (I) általános képletű szabad bázisból a savaddíciós só előállítását, illetve a savaddíciós sóból a bázis felszabadítását önmagában ismert módon végezzük el.

A kiindulási anyagként alkalmazott (III) és (V) általános képletű alkil-amino-piridazinon-származékokat a PCT/HU98/00054 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt eljárással állíthatjuk elő.

A (IV) általános képletű aminok egy része a szakirodalomból ismert. Az új vegyületek analóg módon állíthatók elő [Pollard és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., 56, 2199 (1934)].

A (VI) és (VIII) általános képletű amino-alkil-amino-piridazinon-származékok egy része szintén ismert a szakirodalomból. Az új vegyületek a szakirodalomban leírt módszerekhez hasonlóan állíthatók elő [Haerer és munkatársai, Arzneim. Forsch., 39(6), 714-716 (1989)].

A (VII) általános képletű vegyületek szintén részben ismertek. Az új vegyületek a szakirodalomban leírt módszerek felhasználásával állíthatók elő [Augstein, J. és munkatársai, J. Med. Chem., 8, 356-367 (1965)].

A (IX) általános képletű dihalogén-piridazinon-származékok részben ismertek. Az új vegyületeket a szakirodalomból ismert eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő [Homer és munkatársai, J. Chem. Soc., 1948, 2194].

A (X) általános képletű vegyületeket a megfelelő (IV) általános képletű aminból állíthatjuk elő önmagában ismert módon [Shigenaga, S. és munkatársai, Arch.Pharm., 329(1), 3-10 (1996); Janssens, F. és munkatársai, J. Med. Chem., 28(12), 1934-1943 (1985); He Xiao Shu és munkatársai, Bioorg. Med. Chem. Lett., 7(18), 2399-2402 (1997)].

Találmányunk tárgya eljárás hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot szokásos gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segéd-anyagokkal összekeverjük és a tanulási képességek csökkenése,

memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Találmányunk előnyös foganatosítási módja a fenti eljárás oly módon, hogy Korsakoff-szindróma, Alzheimer-kór, Huntington-szindróma vagy Parkinson-kór és/vagy az öregedési folyamatok következtében fellépő mentális hanyatlás, vagy különböző toxikus anyagok hatására jelentkező kognitív funkcióromlás kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítményt állítunk elő.

Találmányunk tárgya továbbá a tanulási képességek csökkenése, memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és inert, gyógyászatilag alkalmas, szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmaz.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja Korsakoff-szindróma, Alzheimer-kór, Huntington-szindróma vagy Parkinson-kór és/vagy az öregedési folyamatok következtében fellépő mentális hanyatlás, vagy különböző toxikus anyagok hatására jelentkező kognitív funkcióromlás kezelésére vagy megelőzésére alkalmas a fent ismertetett gyógyászati készítmény.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában 0,1-95 tömeg %, előnyösen 1-50 tömeg %, különösen előnyösen 5-30 tömeg % hatóanyagot tartalmaznak.

A gyógyászati készítmény perorális, parenterális, rektális vagy transzdermális beadásra vagy helyi kezelésre alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmény lehet.

A perorálisan beadható szilárd gyógyászati készítmények lehetnek porok, kapszulák, tabletták, filmbevonatú tabletták, mikrokapszulák stb., és vivőanyagként tartalmazhatnak kötőanyagokat, például zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t, stb; töltőanyagokat, például laktózt, glükózt, keményítőt, kalcium-foszfátot stb.; tablettázási segédanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot, poli(etilén-glikol)-t, szilícium-dioxidot stb.; nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot stb.

A perorálisan beadható folyékony gyógyászati készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, amelyek vivőanyagként például szuszpendálószert, így zselatint, karboxi-metil-cellulózt stb.; emulgeálószert, így szorbitán-monooleátot stb.; oldószert, így vizet, olajokat, glicerint, propilén-glikolt, etanolt; tartósítószereket, így p-hidroxi-benzoésv-metil- vagy -propil-észtert stb. tartalmaznak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag steril oldatából állnak.

A fentebb példaként megemlített és az egyéb adagolási formák önmagukban ismertek, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990) kézikönyvet.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket a gyógyszergyártás szokásos módszereivel állítjuk elő, a hatóanyag és egy vagy több vivőanyag összekeverésével, majd a kapott keverék önmagában ismert módon

gyógyászati készítménnyé való alakításával. Az alkalmazható módszerek a szakirodalomból, például a fentebb említett Remington's Pharmaceutical Sciences kézikönyvből ismertek.

Találmányunk tárgya továbbá valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói felhasználása a tanulási képességek csökkenése, memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére vagy megelőzésére.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja a fenti felhasználás Korsakoff-szindróma, Alzheimer-kór, Huntington-szindróma vagy Parkinson-kór és/vagy az öregedési folyamatok következtében fellépő mentális hanyatlás, vagy különböző toxikus anyagok hatására jelentkező kognitív funkcióromlás kezelésére vagy megelőzésére.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás a tanulási képességek csökkenése, memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére vagy megelőzésére oly módon, hogy a betegnek a kívánt hatást kifejtő mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adunk be.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja a fenti eljárás Korsakoff-szindróma, Alzheimer-kór, Huntington-szindróma vagy Parkinson-kór és/vagy az öregedési folyamatok következtében fellépő mentális hanyatlás, vagy különböző toxikus anyagok hatására jelentkező kognitív funkcióromlás kezelésére vagy megelőzésére oly módon, hogy a betegnek a kívánt hatást kifejtő mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adunk be.

Az (I) általános képletű vegyületek tanulási folyamatot és memóriát javító hatását az alábbi vizsgálatokkal igazoljuk:

Módszer

Vizsgálatainkat 200-220 g hím Wistar patkányokon végeztük. Állatainkat a Charles River cégtől szereztük be. Állatainkat normál 12-12 órás fény sötét ciklusra beállított szobában tartottuk (fény bekapcsolás 6^o-kor) 60 ± 10 % relatív páratartalom mellett.

Méréseinket az ún. átlépéses típusú (step-through) passzív elkerüléses tanulás vizsgálatára alkalmas 5 csatornás készülékben végeztük. A berendezés két egymással szemben lévő 20x20x16 cm-es plexidobozból áll. Az egyik doboz átlátszó plexi, a másik nem fényáteresztő, feketére festett. A dobozok között megy elválasztó fal van, amelyen egy 7,5 x 8 cm-es nyílás található. A nyílás számítógép vezérelte guillotine ajtóval zárható, illetve nyitható. A patkány áthaladását az egyik dobozból a másikba a nyílásban elhelyezett két párhuzamos fotocella sor érzékeli, az ajtó az állat áthaladását követően automatikusan lecsukódik. A sötét oldal padlója rozsdamentes acélrudakból áll, amelyen keresztül elektromos áramütés (sokk) adható. A világos oldalon az átjáró felett 10 W fényerejű izzó található.

Méréseinket két egymást követő napon 24 órás eltéréssel végeztük.

Az első napi mérés az ún. akvizíció (ismeretszerzés), ahol az állat a szituációhoz kapcsolódó ismeretet szerez (sötét dobozban áramütést kap), a második napi mérés az ún. retenció (az ismeretre való emlékezés, „ha be fogok menni a sötét részbe áramütés fog érni, tehát inkább kint maradok a világos dobozban”).

Első napi mérés (Akvizíció)

A megszámozott állatokat zárt elválasztó ajtó mellett a fent leírt két egymással összekapcsolt dobozból a világos átlátszóba helyeztük, majd 30 mp után az ajtó kinyílt, és az állat szabadon átmehetett a sötét dobozba. Ezzel egy időben a bemeneti latenciát mérő óra is automatikusan elindult. A bemeneti latencia az az időtartam, ami alatt az állat a világos dobozból a sötét dobozba átment. Amint az állat áthaladt a sötét dobozba, az ajtó lecsukódott és latenciát mérő óra leállt. A belépést követő 3 mp múlva az állatokat egy csoport állat kivételével (abszolút kontroll) 0,5 mA erősségű 1,2 mp időtartamú kellemetlen áramütés érte, talpsokk formájában. Az áramütés után az állatokat azonnal eltávolítottuk a készülékből. Az abszolút kontrollcsoport funkciója annak kimutatása, hogy az állat emlékezni fog az áramütésre. Ez az ismeretszerzés lényege.

Második napi mérés (Retenció)

Az állatokat 24 óra elteltével ismét a mérőapparátusba helyeztük. A további eljárás megegyezett az akvizíciós napon történtekkel, azzal a különbséggel, hogy a sötét térfélbe lépést követően az állatok egy csoport esetében sem kaptak áramütést. Az állatoknak ezen a napon is 180 mp állt rendelkezésükre, hogy átlépjenek a világos dobozból a sötét dobozba.

Kezelések

A tanulásra gyakorolt hatás esetében az 5-[2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-pi-perazin-1-il]-etilamino]-2H-piridazin-3-on (a továbbiakban A-vegyület), illetve vivőanyag (0,4 % metilcellulóz) felhasználásával történő kezelés az

első napon, 30 percssel az állatok készülékbe helyezése előtt történt 1 mg/kg ip. dózisban 1 ml/kg volumenben. Amikor a visszahívásra (long term memory) gyakorolt hatást vizsgáltuk, a kezelés a második napon 30 percssel az állatok készülékbe helyezése előtt történt 1 mg/kg dózisban ip. 1 ml/kg volumenben. A statisztikai értékelést többszempontos variancia analízis segítségével végeztük. A csoportok közötti szignifikáns különbségeket Duncan-teszt elvégzésével elemeztük.

Értékelés

Vizsgálataink során meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az anxiolitikus hatással, mint központi idegrendszeri főhatással rendelkező A-vegyület jelentősen emelte mind az első, mind pedig a második napi kezelést követően a bemeneti latenciát (1. ábra).

Az ábrán látható, hogy azon csoport esetében, ahol egyik nap sem volt áramütés (abszolút kontroll), a bemeneti latencia minden nap közel azonos (nincs mire emlékezni a második nap).

Abban a csoportban, ahol az első napon áramütést kaptak az állatok látható, hogy az áramütés jelentősen emelte a második napon a bemeneti latenciát az áram nélküli kontrollhoz képest. Az állatok tehát emlékeztek arra, hogy az előző nap a sötét térfélben kellemetlen hatás érte őket (áramütés), ezért hosszabb idő múlva mentek csak be a sötét térfélbe (nő a latencia).

Az A-vegyület 1 mg/kg ip. dózisával kezelt állatok ezt az emelkedést minden nap növelték, tehát az 1. napi kezelés esetében „gyorsabban tanultak”, a 2. napi kezelés esetében pedig jobban emlékeztek arra, hogy előző nap áramütést

kaptak. A második napi kezelést követően a hatás statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult.

Ez azért meglepő, mert ahogy eddigi vizsgálataink mutatják, a szorongásoldók a memóriát vagy nem befolyásolják (pl. buspiron), vagy rontják (pl. diazepam).

Az (I) általános képlet alá tartozó 5-[2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-ethyl-amino]-2H-piridazin-3-on tanulásra és memóriára kifejtett kedvező hatása terápiás szempontból azt jelenti, hogy e hatóanyag alkalmas lehet olyan kórképek vagy kórképeket kísérő állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyekben a tanulási, illetve a memória funkciók károsodtak, vagy a károsodás veszélye fennáll.

Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa az adagolás módjától, a kezelendő beteg testtömegétől, korától és állapotától, a kezelendő betegség súlyosságától stb. függ. Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa az igénypontokban meghatározott indikációkban általában kb. 0,5-150 mg/kg, előnyösen kb. 1-150 mg/kg, különösen előnyösen kb. 10-150 mg/kg.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

1. példa

4-(3-((2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl)-methyl-amino)-propyl-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-on oxalát előállítása

Összemérünk 2,66 g (0,01 mól) 4-(3-bróm-propilamino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont, 2,51 g (0,012 mól) (2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl-methyl-amino), 2,8 cm³ (0,02 mól) trietilamint és 40 cm³ acetont, majd a kapott reakcióelegyet 120 órán át reflux hőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet visszaszűrjük, szűrjük és az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot acetón-ethyl-acetát-kloroform 1:1:2 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk és dietiléter-ethylacetát 15:1 arányú oldószerélegyben feloldjuk. Az oldathoz oxálsav dietiléteres oldatát csepegtetjük hozzá szobahőmérsékleten keverés mellett. A kapott kristályokat szűrjük és dietiléterrel mossuk.

Így 2,76 g (57,0 %) címszerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 115-117 °C

Elemanalízis: C₂₀H₂₅ClN₄O₈ (484,90) képlet alapján:

számított: C 49,54 %, H 5,20 %, Cl 7,31 % N 11,55 %;

mért: C 49,04 %, H 5,11 %, Cl 7,18 % N 11,42 %.

IR (KBr): 3300, 1720, 1640, 1610, 1114.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 12.8 (b, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.77 (bt, J=6.7 Hz, 1H), 6.74 (~t, J=8.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, J1=1.5 Hz, J2=8.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J1=1.4 Hz, J2=8.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.69 (~q, J=6.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.10 (~t, J=7.7 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.95 (m, 2H).

2. példa

4-(4-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butilamino)-5-klór-2H-piridazin-3-on előállítása

Összemérünk 1,65 g (0,01 mól) 4,5-diklór-2H-piridazin-3-ont, 7,28 g (0,025 mól) 4-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butilamint és 40 cm³ dioxánt, majd a kapott reakcióelegyet 24 órán át reflux hőmérsékleten visszafolyó hűtő használata mellett kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot toluolban feloldjuk, 10%-os vizes nátriumkarbonátos oldattal, majd vízzel többször extraháljuk. A szerves fázist magnéziumszulfáton szárítjuk, majd szűrés után az anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezután a kapott maradékot hexán-aceton-metanol 3:2:0,5 arányú eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáljuk. A hatóanyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk. A maradékot dietiléterrel eldörzsöljük és a kapott kristályokat szűrjük.

Így 1,91 g (45,6 %) címszerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 160-162 °C

Elemanalízis: C₂₀H₂₅ClN₅O₃ (419,92) képlet alapján:

számított: C 57,21 %, H 6,24 %, Cl 8,44 % N 16,68 %;

mért: C 57,26 %, H 6,32 %, Cl 8,33 % N 16,49 %.

IR (KBr): 3345, 1648, 1613.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 11.02 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.77 (t, 1H, J=8.1 Hz), 6.59 (dd, 1H, J1=1.4 Hz, J2=8.2 Hz), 6.54 (dd, 1H, J1=1.5 Hz, J2=8.0 Hz), 5.89 (m, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.77 (~q, 2H, J=6.7 Hz), 3.11 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J=7.0 Hz), 1.68 (m, 4H).

3. példa

5-{2-[4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on előállítása

Egy nyomásálló hidrogénező készülékbe bemérünk 3,9 g (0,01 mól) 5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etilamino}-4-klór-2H-piridazin-3-on, 400 cm³ metanol-desztillált víz 9 : 1 arányú oldószer keveréket, 0,45 g (0,0112 mól) nátriumhidroxidot és 4 g EGIS Kémia II üzemben készített csontszenes palládiumot (8% Pd, 28% C, 64% H₂O). Ezután a reakcióeleget szobahőmérsékleten 10 atmoszféra hidrogén nyomás alatt három órát kevertetjük. Ezután a hidrogént kiengedjük a készülékből és a reakcióeleget reflux hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 5 percet kevertetjük. A reakcióeleget forrón szűrjük és a csontszenes palládiumot még 3 x 33 cm³ metanol - diklórméthan 1 : 1 elegendyel mossuk. Az egyesített anyalúgot 30 cm³-re bepároljuk. Az így nyert anyalúgot jeges-vizes hűtés mellett fél órát kevertetjük, a kapott kristályokat szűrjük és 10 cm³ hűtött metanollal mossuk. A kapott terméket

3 órát 140 °C-on motorvákuumban foszforpentoxid felett száritjuk.

Így 2,92 g (81,7 %) címszerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 244-246 °C

Elemanalízis: C₁₈H₂₃N₅O₃ (357,42) képlet alapján:

számított: C 60,49 %, H 6,49 %, N 19,59 %;

mért: C 60,33 %, H 6,44 %, N 19,46 %.

IR (KBr): 3325, 3277, 1612.

¹H-NMR (CDCl₃, i400): 11.85 (bs, 1H), 7.44 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.80 (bt, 1H), 6.66 (~t, J=8.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.35 (~s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.08 (~q, J=5.4 Hz, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.51 (m, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, i400): 162.31, 149.38, 143.99, 141.75, 136.34, 131.65, 120.48, 111.19, 110.33, 94.32, 63.98, 63.88, 55.91, 53.13, 50.16, 39.15.

Címszerinti termék HCl sója

IR (KBr): 32505, 2591, 1085.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 12.04 (bs, 1H), 11.33 (bs, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.76 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J1=1.2 Hz, J2=8.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, J1=1.1 Hz, J2=7.9 Hz, 1H), 5.62 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.7-3.0 (m, 12H)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, i400): 162.31, 148.86, 144.15, 140.02, 136.30, 131.55, 120.65, 112.14, 110.59, 95.44, 64.12, 63.92, 53.29, 51.42, 47.06, 36.19.

4. példa

5-{2-[4-(Metoxi-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on trihidroklorid előállítása

Egy nyomásálló hidrogénező készülékbe bemérünk 3,7 g (0,0086 mól) 5-{2-[4-(metoxi-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-4-klór-2H-piridazin-3-on, 370 cm³ metanolt, 3,2 cm³ diizopropil-etil-amint (0,018 mól) és 3,7 g EGIS Kémia II üzemben készített csontszenes palládiumot (8% Pd, 28% C, 64% H₂O). Ezután a reakcióeleget szobahőmérsékleten 10 atmoszféra

hidrogén nyomás alatt 4 órát kevertetjük. Ezután a hidrogént kiengedjük a készülékből és a reakcióelegyet reflux hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 5 percet kevertetjük, majd a reakcióelegyet forrón szűrjük és a csontszenes palládiumot még $3 \times 33 \text{ cm}^3$ metanol - diklórmétán 1 : 1 eleggyel mossuk. Az egyesített anyalúgot bepároljuk és a kapott maradékot szilikagél oszlopon kloroform-metanol 19 : 1 arányú eluenssel kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk és a maradékot etilacetát-dietiléter elegyében feloldjuk és az oldathoz sósavas étert csepegtetünk. A kiváló kristályokat jeges-vizes hűtés mellett fél órát kevertetjük, majd szűrjük és dietiléterrel mossuk. A kapott terméket 3 órát 80 °C-on motorvákuumban foszforpentoxid felett szárítjuk.

Így 1,84 g (54 %) címszerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja:

238-240 °C

Elemanalízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ (506,79) képlet alapján:

számított: C 42,66 %, H 4,97 %, N 13,82 %; Cl 20,99 %

mért: C 42,53 %, H 5,01 %, N 13,63 %. Cl 20,69 %

IR (KBr): 3294, 2340, 1630, 1330, 1115.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, i400): 13.23 (b, 1H), 11.49 (b, 1H), 8.43 (b, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.05 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13-3.75 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, i400): 162.14, 154.81, 150.30, 139.98, 134.04, 124.68 (q, J=271.6 Hz), 121.51 (q, J=31.7 Hz), 120.92 (q), 114.81 (q), 112.22, 93.60, 56.13, 53.09, 51.30, 46.69, 36.49.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

(mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
 X és Y közül az egyik hidrogénatomot vagy halogénatomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy aril-kis szénatomszámú alkil-csoport;

Z jelentése $-O-$; vagy

R^3 és Z a közöttük levő atomokkal együtt piperazino-gyűrűt képez;

Q és W jelentése egymástól függetlenül $-CH=$ vagy $-N=$;

R^4 , R^5 és R^6 azonos vagy különböző lehet, és jelentésük hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport; vagy R^4 és R^5 együtt etilén-dioxi-csoportot képez)

és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása a tanulási képességek csökkenése, memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás Korsakoff-szindróma, Alzheimer-kór, Huntington szindróma vagy Parkinson-kór és/vagy az öregedési folyamatok következtében fellépő mentális hanyatlás, vagy különböző toxikus anyagok hatására jelentkező kognitív funkcióromlás kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag alkalmas sóikat alkalmazzuk, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy tercier-butil-csoport;

X és Y közül az egyik hidrogén- vagy klóratomot és a másik (II) általános képletű csoportot képvisel;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport;

n értéke 1 vagy 2;

R^3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy benzil-csoport;

Z jelentése $-O-$; vagy

R^3 és Z a közöttük levő atomokkal együtt piperazino-gyűrűt képez;

R^4 , R^5 és R^6 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom; vagy R^4 és R^5 együtt etilén-dioxi-csoportot képez; és

Q és W jelentése $-CH=$.

4. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 4-(3-((2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl)-metil-amino)-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 4-(3-{{[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl]-propil-amino}-propilamino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 4-(3-(benzil-(2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethyl)-

-amino)-propil-amino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 4-(4-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-butilamino)-5-klór-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-(2-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etilamino)-4-klór-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 4-klór-5-(2-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 4-klór-5-((2-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etil)-metil-amino-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 2-*terc*-butil-5-klór-4-(2-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il)-etilamino)-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 4-(3-(2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethylamino)-propilamino)-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-ethylamino}-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-{2-[4-(7-klór-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-ethylamino}-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

15. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-{3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propilamino}-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

16. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-(2-(2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxy)-ethylamino)-ethylamino)-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

17. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-{2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-ethylamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

18. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-({2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-

-etil}-metil-amino)-2H-piridazin-3-on hidrokloridot vagy monohidrátját vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

19. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 5-(2-(4-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il)-etil-metilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-on vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

20. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 5-(2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-etil}-metil-amino)-4-klór-2-metil-2H-piridazin-3-on vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

21. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 5-(2-{benzil-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-etil]-amino}-etilamino)-4-klór-2-metil-2H-piridazin-3-on vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

22. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 5-{2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-iloxi)-etilamino]-etilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-on vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

23. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 5-{2-[4-(metoxi-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-on vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

24. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-(2-[4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

25. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-(2-[4-fenil-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

26. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-[2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-etilamino]-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

27. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etilamino]-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

28. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-{2-[4-(3-klór-fenil)-piperazin-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

29. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve, hogy** hatóanyagként 5-{2-[4-(4-Fluor-fenil)-piperazin-1-il]-etilamino}-2H-piridazin-3-ont vagy gyógyászatilag alkalmas sóját alkalmazzuk.

30. A tanulási képességek csökkenése, memóriazavarok és/vagy a szellemi leépülés kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet (ahol a szubsztituentek jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászatilag

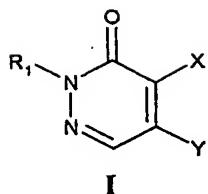
alkalmas savaddíciós sóját és inert, gyógyászatilag alkalmas, szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmaz.

31. Eljárás a tanulási képességek csökkenésének, a memóriazavaroknak, és/vagy a szellemi leépülésnek kezelésére vagy megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adunk be.

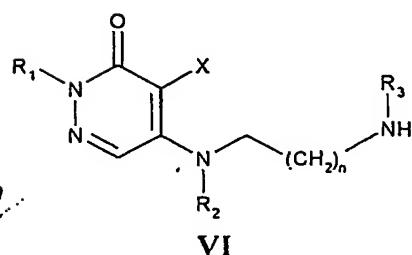
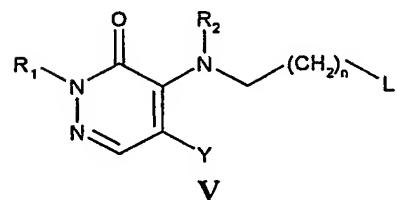
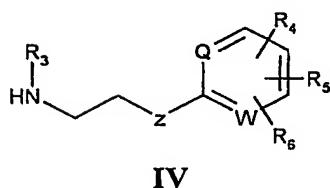
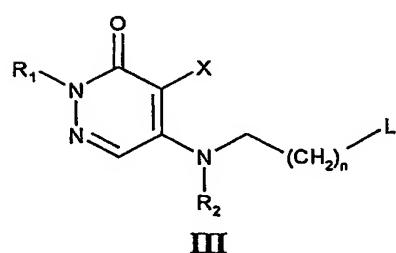
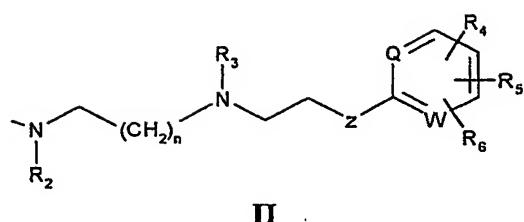
EGIS GYÓGYSZÉRGYÁR RT. 

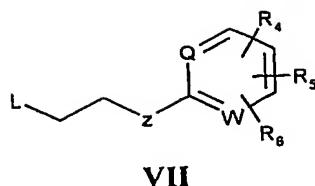
Dr. Orbán István Dr. Blaskó Gábor
vezérigazgató kutatási igazgató



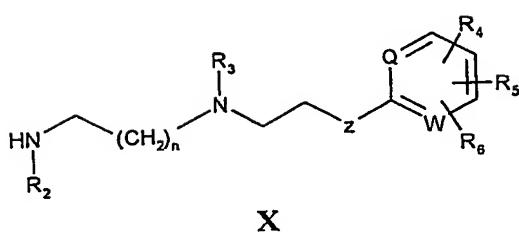
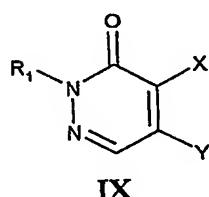
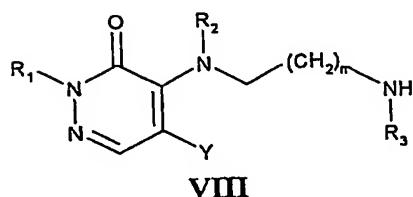


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY





KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

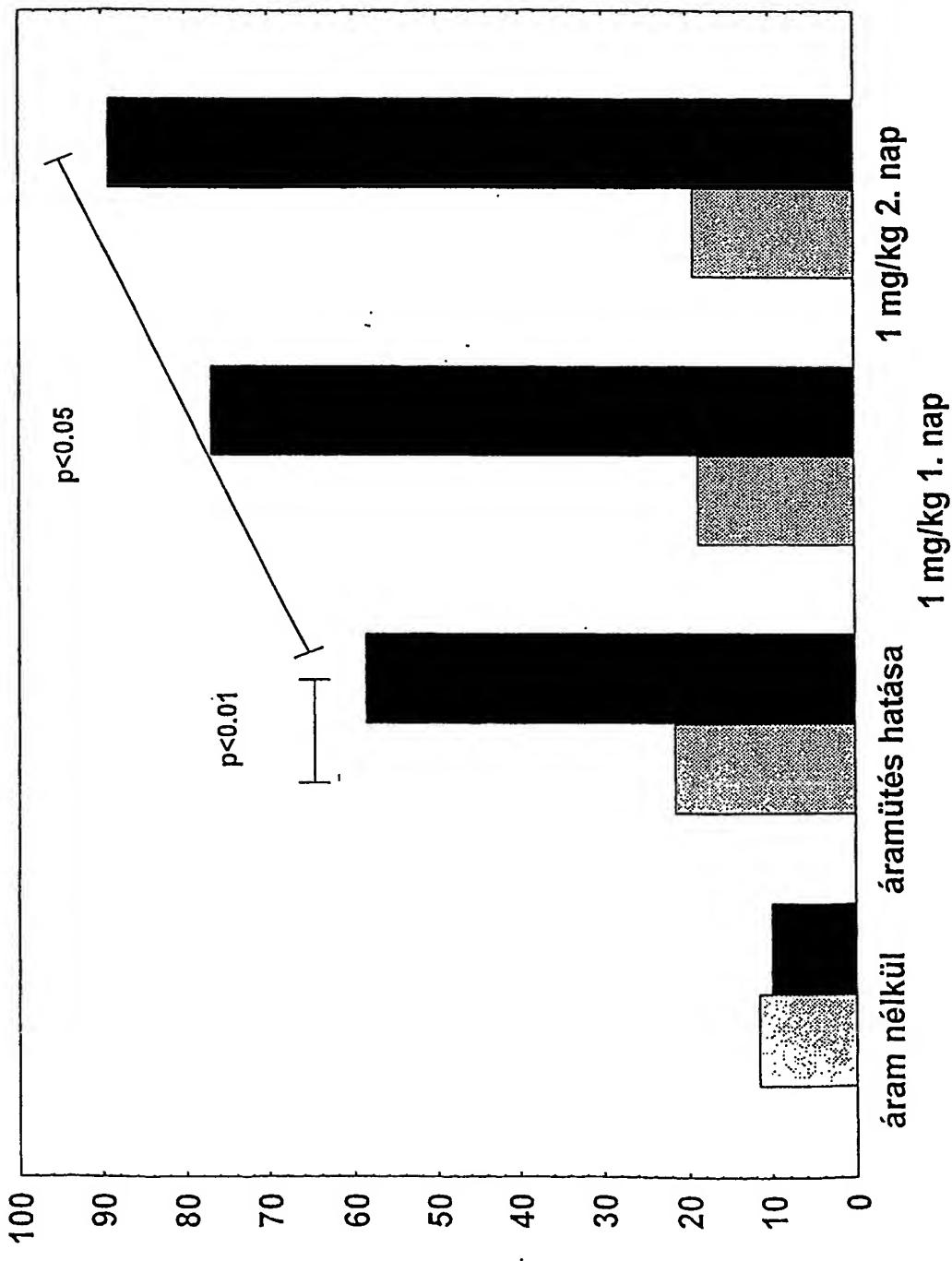


EGIS GYÓGYSZERGYÁR Kft.

Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

1. ábra



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

Dr.Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató